7e journée inter-CLAN du Limousin

ENSIL - 16, rue Atlantis
87280 Limoges

Probiotiques et prébiotiques : quelles preuves en 2011 ?

Pr Stéphane M. Schneider
Nutrition, Pôle Digestif, Hôpital de l'Archet

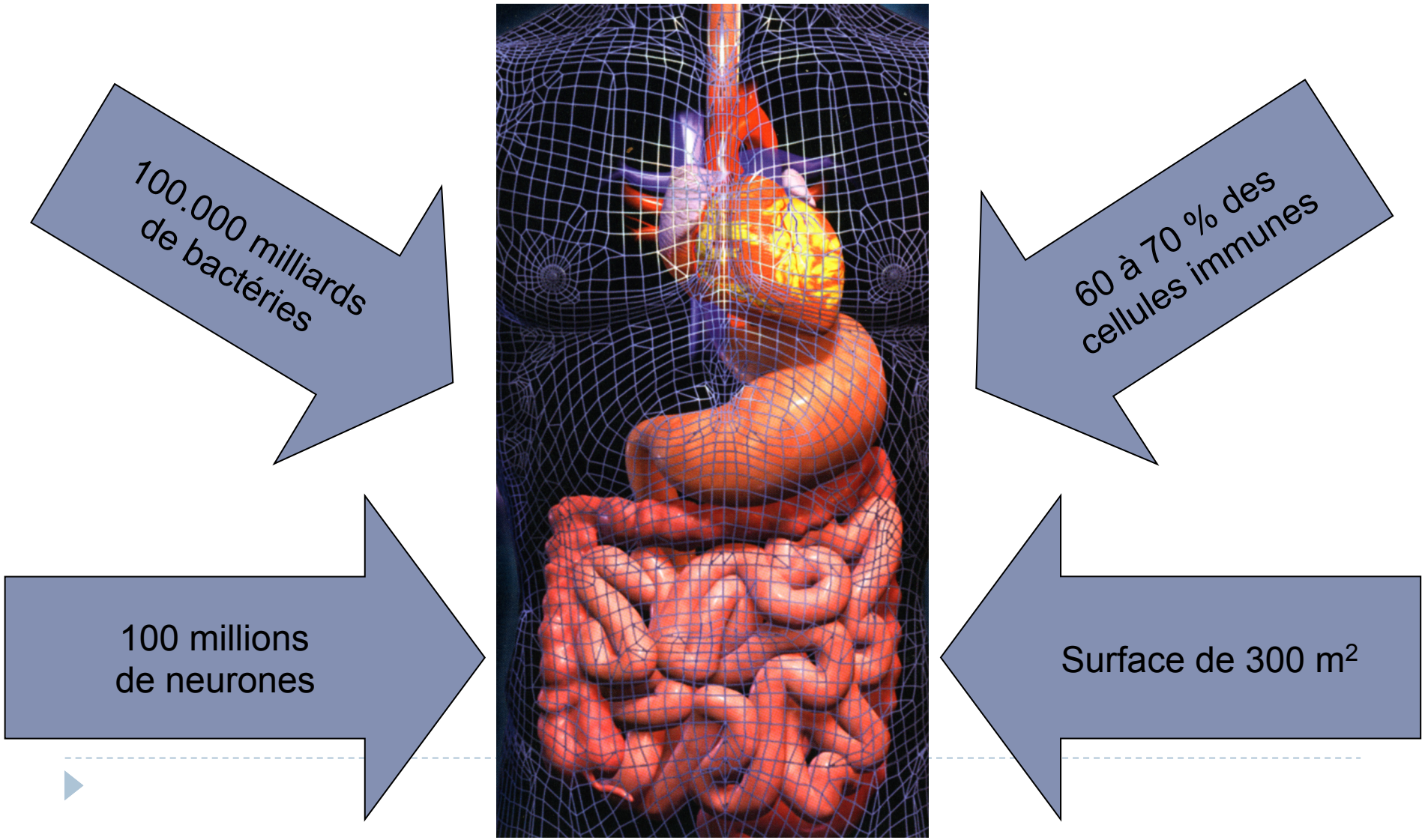
Nutrition Nice

Liens d'intérêt dans le domaine

- Danone Produits Laitiers Frais (étude, conférences, board)
- Biocodex (étude, conférences)
- Synadiet (rapport)

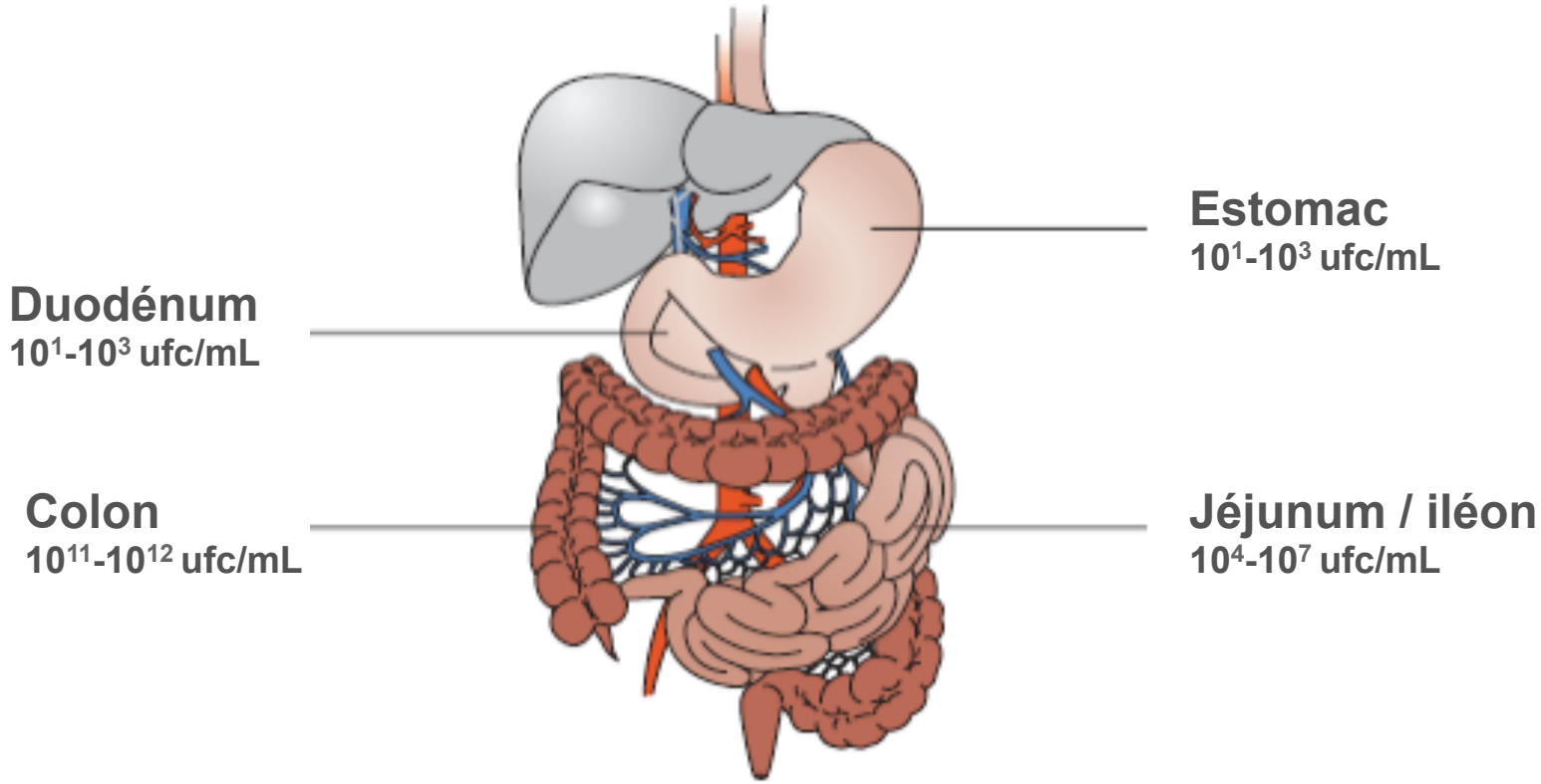
Nutrition Nice

L'intestin méconnu



Localisation : intestin grêle et colon essentiellement

- Les niveaux de population bactérienne sont variables selon la localisation dans le tube digestif :

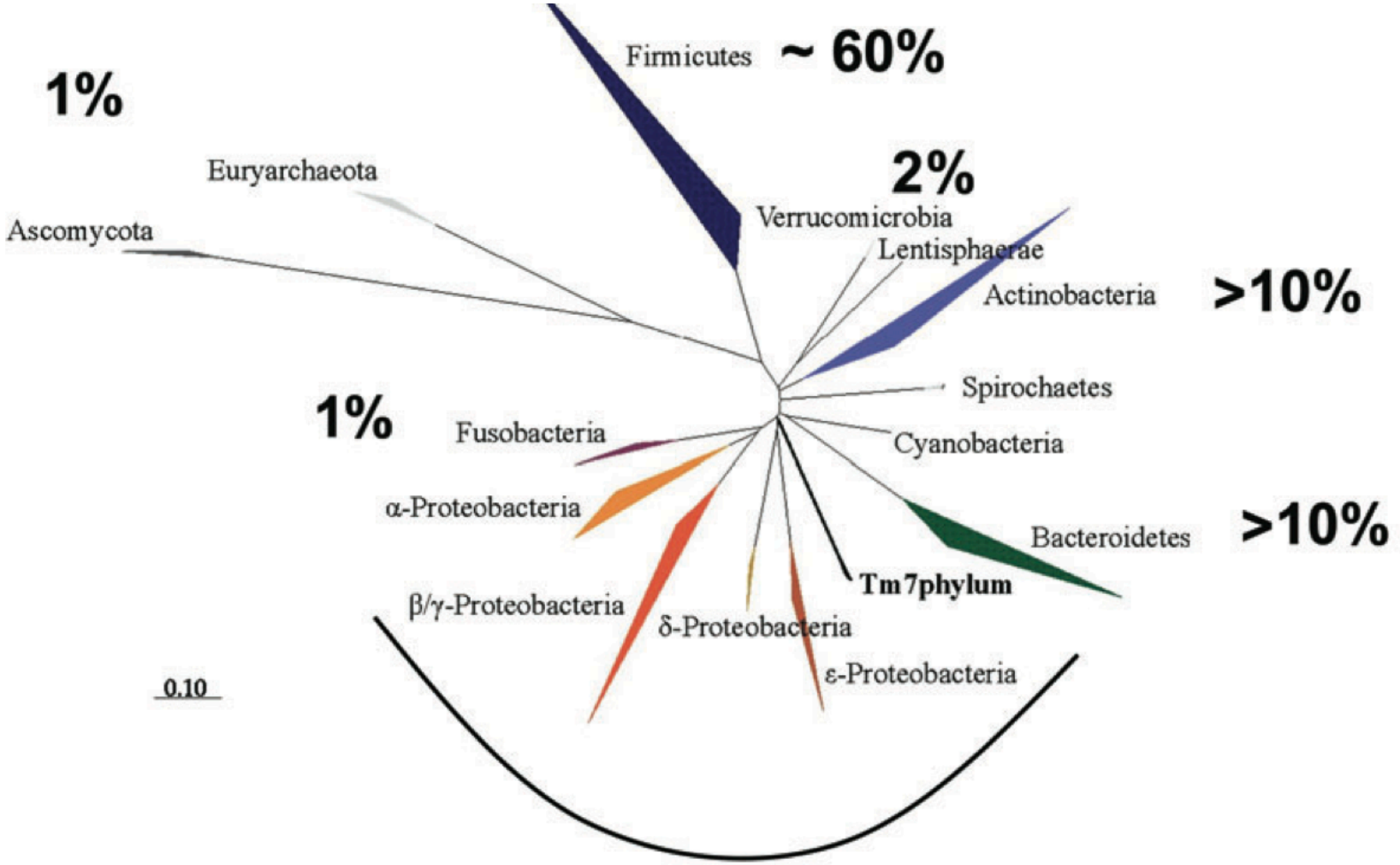


Nutrition Nice

Rôles du microbiote

- Rôle nutritionnel
- Protection contre les micro-organismes pathogènes
- Acquisition de la tolérance, développement et fonctions de l'immunité digestive
- Rôles dans le développement et les fonctions de l'épithélium digestif

Le microbiote intestinal



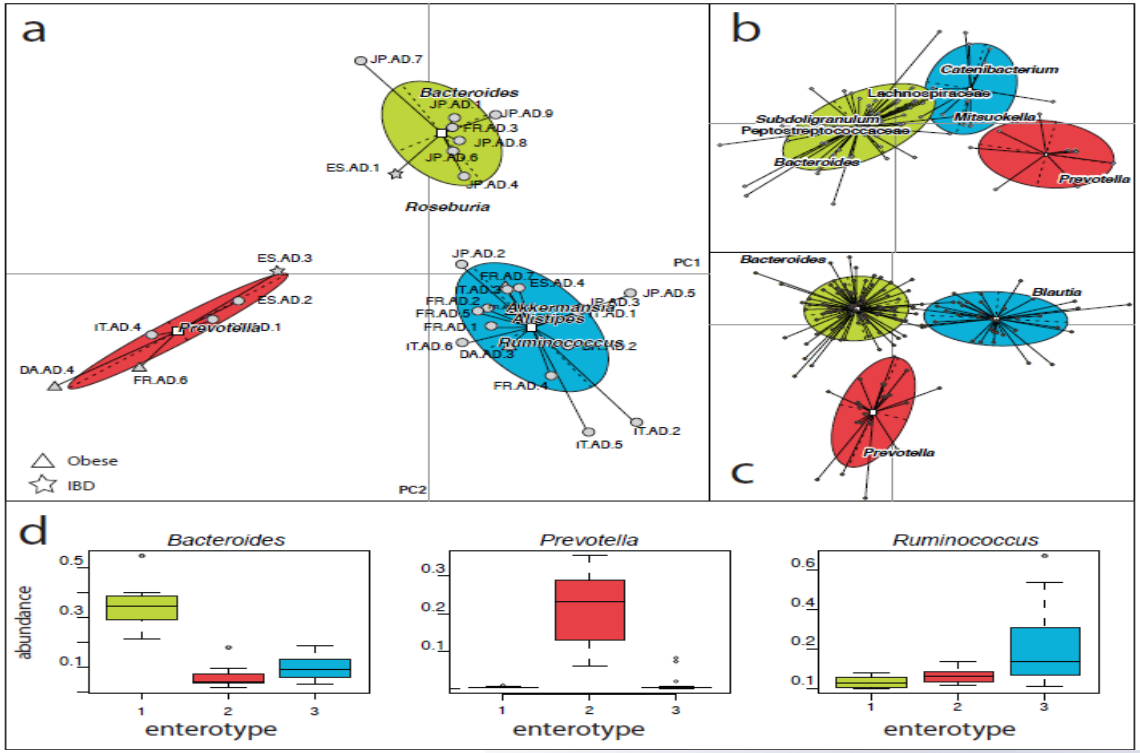
ARTICLE Nature May 2011

doi:10.1038/nature09944

Enterotypes of the human gut microbiome

Manimozhiyan Arumugam[1]*, Jeroen Raes[1,2]*, Eric Pelletier[3,4,5], Denis Le Paslier[3,4,5], Takuji Yamada[1], Daniel R. Mende[1], Gabriel R. Fernandes[1,6], Julien Tap[1,7], Thomas Bruls[3,4,5], Jean-Michel Batto[7], Marcelo Bertalan[8], Natalia Borruel[9], Francesc Casellas[9], Leyden Fernandez[10], Laurent Gautier[8], Torben Hansen[11,12], Masahira Hattori[13], Tetsuya Hayashi[14], Michiel Kleerebezem[15], Ken Kurokawa[16], Marion Leclerc[7], Florence Levenez[7], Chaysavanh Manichanh[9], H. Bjørn Nielsen[8], Trine Nielsen[11], Nicolas Pons[7], Julie Poulain[3], Junjie Qin[17], Thomas Sicheritz-Ponten[8,18], Sebastian Tims[15], David Torrents[10,19], Edgardo Ugarte[3], Erwin G. Zoetendal[15], Jun Wang[17,20], Francisco Guarner[9], Oluf Pedersen[11,21,22,23], Willem M. de Vos[15,24], Søren Brunak[8], Joel Doré[7], MetaHIT Consortium†, Jean Weissenbach[3,4,5], S. Dusko Ehrlich[7] & Peer Bork[1,25]

Europeans, Americans, Asians. n=33; Sanger



Danes n=85; Illumina

US n=154; 454

SEVENTH FRAMEWORK PROGRAMME

Probiotiques

- Les probiotiques sont des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent un effet positif sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels.
- Il s'agit aussi bien de bactéries (divers lactobacilles et bifidobactéries, *E. coli*, *E. fæcium*) que de levures (*Saccharomyces boulardii*).

Nutrition Nice

Prébiotiques

- Ce sont des ingrédients alimentaires de nature oligosaccharidique qui ne sont pas digérés dans l'intestin grêle de l'homme, mais, en revanche, fermentés dans le côlon
- Ils stimulent sélectivement la croissance et/ou l'activité d'un nombre limité de bactéries de la flore colique normale (bactéries lactiques : bifidobactéries et lactobacilles)

Nutrition Nice

Les sources de prébiotiques

- Dans la nature, ils sont présents dans certains végétaux en très faible quantité
- Ils sont produits industriellement par synthèse sous l'action d'une enzyme de transfert à partir du lactose et du saccharose
- Leur pouvoir édulcorant, leur qualité gustative et leurs propriétés technologiques en font des produits intéressant dans l'industrie agro-alimentaire (ex. Japon)

Nutrition Nice

Principaux prébiotiques

- Lactulose, lactitol
- Fructo-oligosaccharides (FOS)
- Inuline
- (Trans-) Galacto-saccharides
- Lactose
- Fibres alimentaires

Effets physiologiques

- Effet osmotique
- Effets liés à leur fermentation et à ses produits
  - *Augmentation de la masse bactérienne*
  - *Plus particulièrement, croissance des bifidobactéries*
  - *Augmentation de la production des AGCC (butyrate, etc.)*
  - *Diminution du pH intraluminal*
  - *Augmentation de la production des gaz intestinaux*

Nutrition Nice

Quels probiotiques ?

- Médicaments
  - Non remboursés SS : Bacilor (*L. rhamnosus*), Lactéol (*L. acidophilus*), Lyo-bifidus (*Bacillus bifidus*), Ultralevure (*Saccharomyces boulardii*)
- Compléments alimentaires
  - Bion 3, Probiolog, Lactibiane, …
- Aliments supplémentés
  - Actimel, Activia, Yoptimal, Yakult, LC-1,…

Nutrition Nice

« Probiotiques » alimentaires « naturels »

- Aliments à base de lait
  - Kéfir (*Lactobacillus acidophilus*)
  - Yaourt (*L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*)
  - Fromage et beurre (*L. lactis lactis*, *L. lactis cremoris*, moisissures, *enterococci*, …)
- Fermentation
  - Pain (*Saccharomyces cerevisiae*)
  - Vin, bière
  - Vinaigre, choucroute (*Acetobacter, L. plantarum*)

Nutrition Nice

Caractéristiques d'un bon probiotique

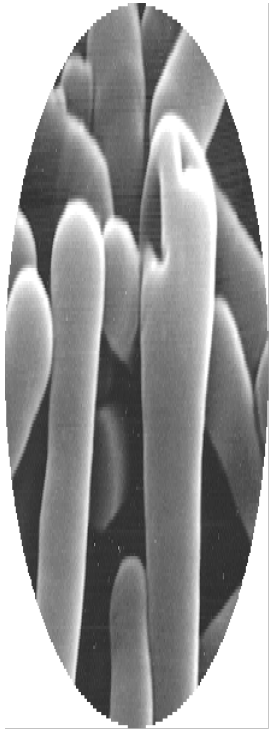
- Etre non toxique
- Ne pas être dégradé par la digestion (acidité gastrique, bile)
- Survivre, mais ne pas persister
- Ne pas être sensible aux antibiotiques
- Avoir un bénéfice clinique

Le probiotique universel ?

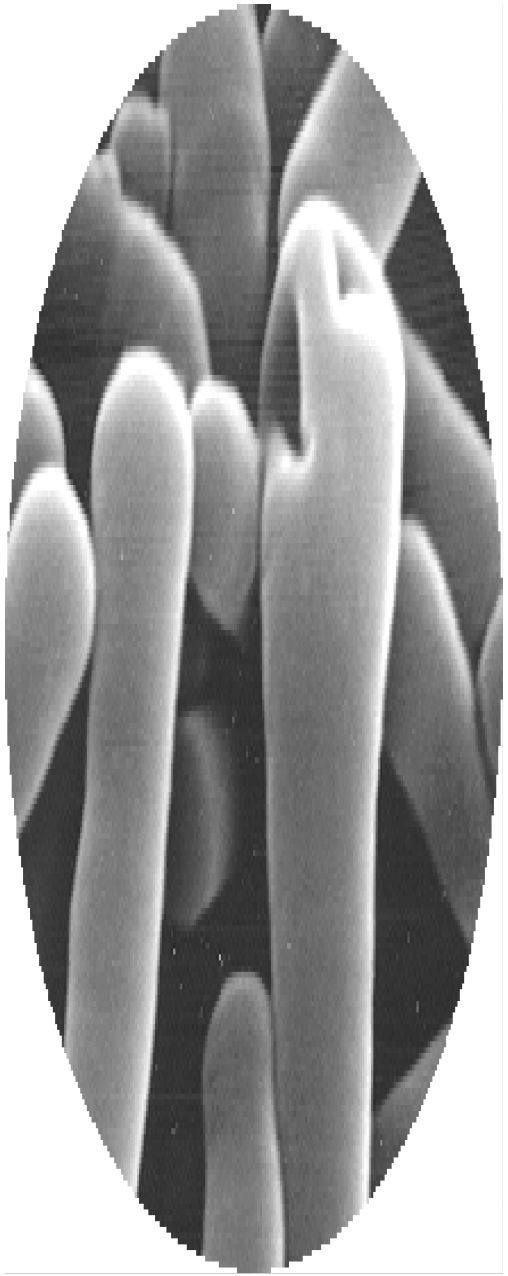
- Propriétés portées par tous les membres de l'espèce
- Action ubiquitaire dans le tube digestif
- Action prolongée
- A concentration garantie dans son vecteur
- Efficace dans toutes les indications des probiotiques

Un mythe !

Différents types de ferments



Genre	Espèce
Lactobacillus	***bulgaricus***
Streptococcus (yoghourt)	***thermophilus***
Bifidobacterium	***infantis, longum, bifidum, lactis, brevis, essensis***
Lactobacillus	***acidophilus, casei, johnsonii, plantarum, reuterii, rhamnosus GG***
Lactococcus	***lactis***
Propionibacterium	***freundenreichii***
Enterococcus	***fæcium*** **SF68**
Saccharomyces	***boulardii***



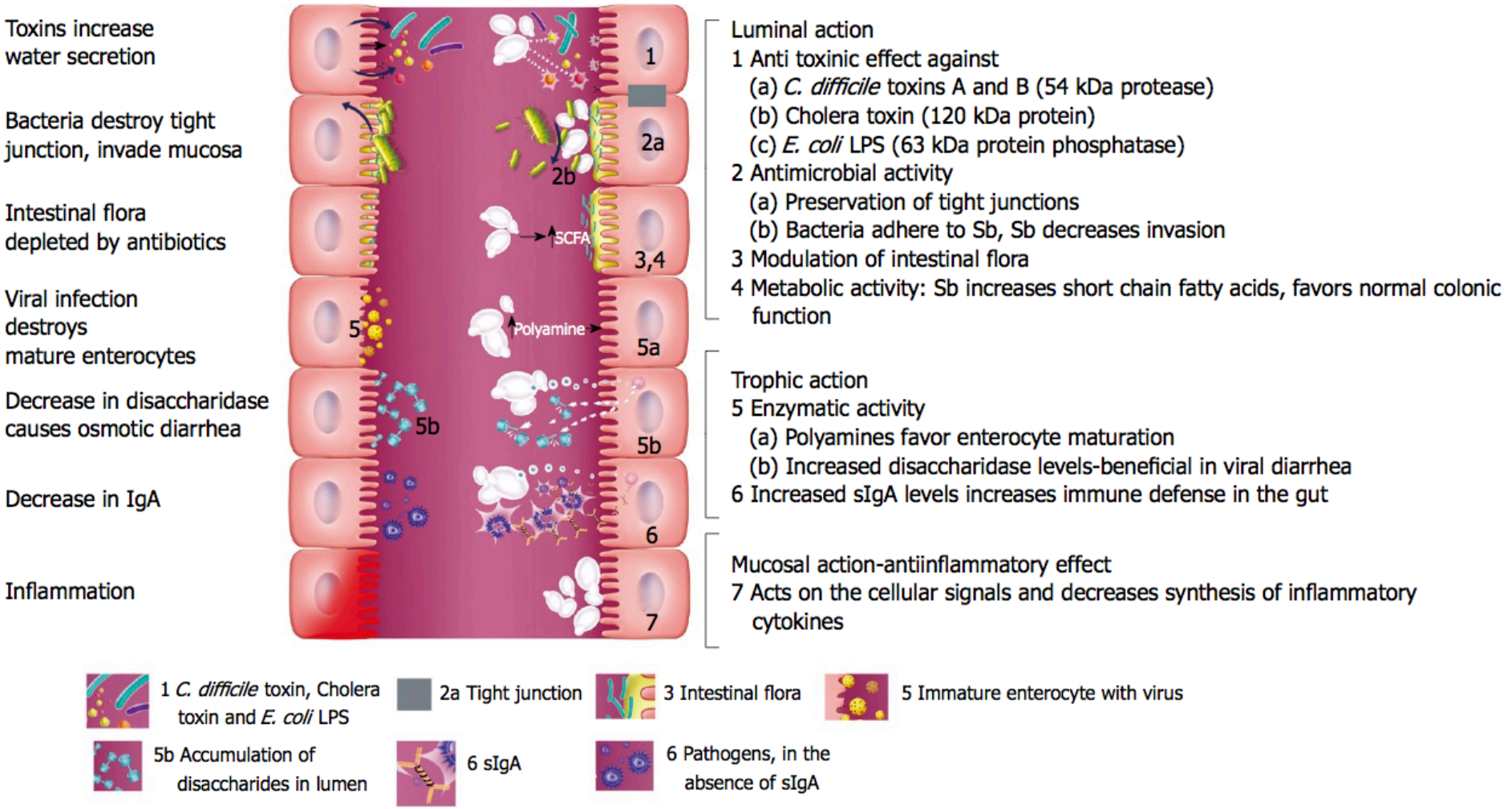
Mais les propriétés du probiotique sont spécifiques de la souche

ex. *Bifidobacterium lactis* DN-173 010

genre espèce souche

Nutrition Nice

« Mode d'emploi » de *S. boulardii*


Toxins increase water secretion
Bacteria destroy tight junction, invade mucosa
Intestinal flora depleted by antibiotics
Viral infection destroys mature enterocytes
Decrease in disaccharidase causes osmotic diarrhea
Decrease in IgA
Inflammation
1
2a
2b
SCFA
3,4
5
Polyamine
5a
5b
5b
6
7
Luminal action
1 Anti toxinic effect against
(a) C. difficile toxins A and B (54 kDa protease)
(b) Cholera toxin (120 kDa protein)
(c) E. coli LPS (63 kDa protein phosphatase)
2 Antimicrobial activity
(a) Preservation of tight junctions
(b) Bacteria adhere to Sb, Sb decreases invasion
3 Modulation of intestinal flora
4 Metabolic activity: Sb increases short chain fatty acids, favors normal colonic function
Trophic action
5 Enzymatic activity
(a) Polyamines favor enterocyte maturation
(b) Increased disaccharidase levels-beneficial in viral diarrhea
6 Increased sIgA levels increases immune defense in the gut
Mucosal action-antiinflammatory effect
7 Acts on the cellular signals and decreases synthesis of inflammatory cytokines
1 C. difficile toxin, Cholera toxin and E. coli LPS
2a Tight junction
3 Intestinal flora
5 Immature enterocyte with virus
5b Accumulation of disaccharides in lumen
6 sIgA
6 Pathogens, in the absence of sIgA

McFarland et al. *World J Gastroenterol* 2010

Nutrition Nice

Sélection de souches probiotiques

- Isolation de 93 souches de lactobacilles à partir d'échantillons de selles d'enfants
- Identification de l'auto-agrégabilité, de la survie en milieu acide, bile, enzymes pancréatiques
- Sensibilité aux antibiotiques
- Activité hémolytique
- Effets anti-inflammatoire, anti-prolifératifs
- Administration à l'animal
- Essais chez l'homme

Koll et al. *Curr Microbiol* 2010

Survie de *L. rhamnosus* dans un modèle dynamique de digestion

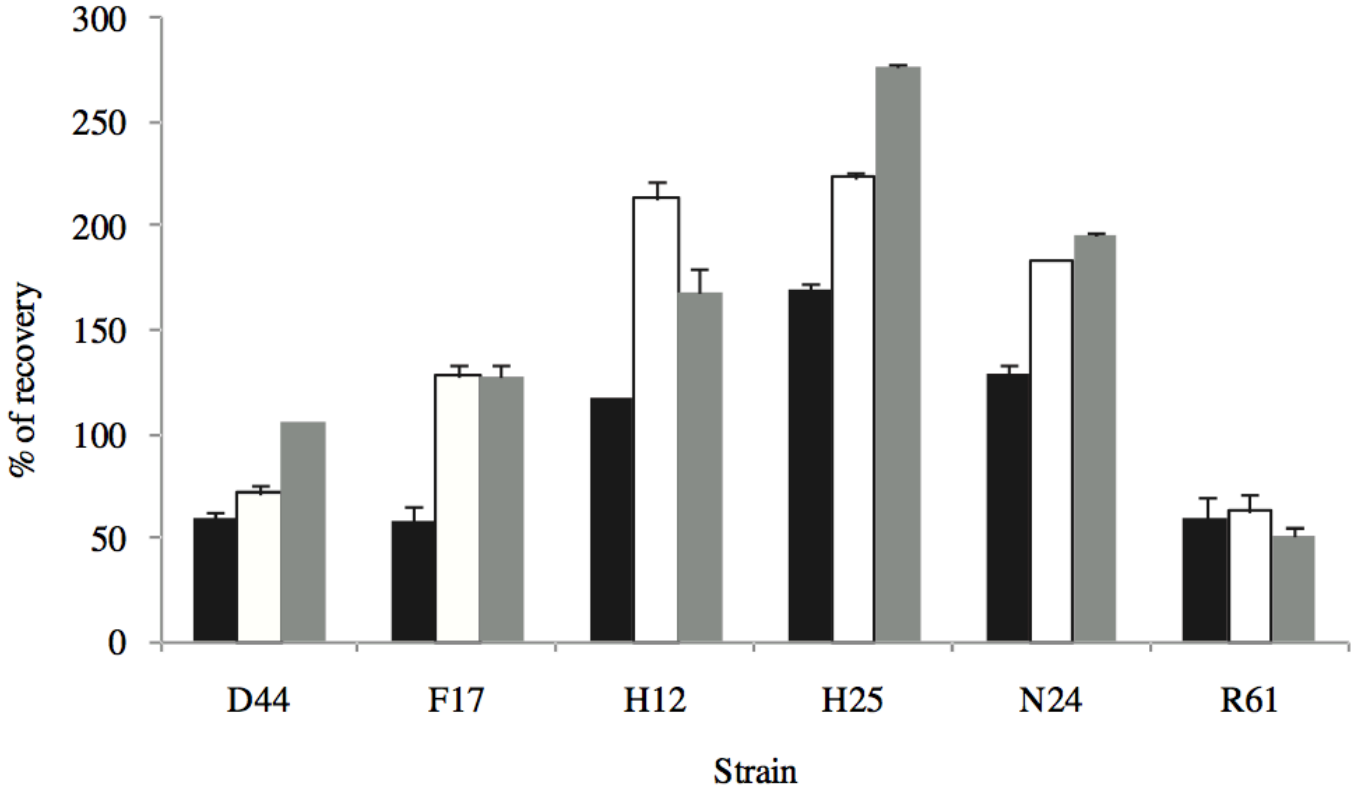
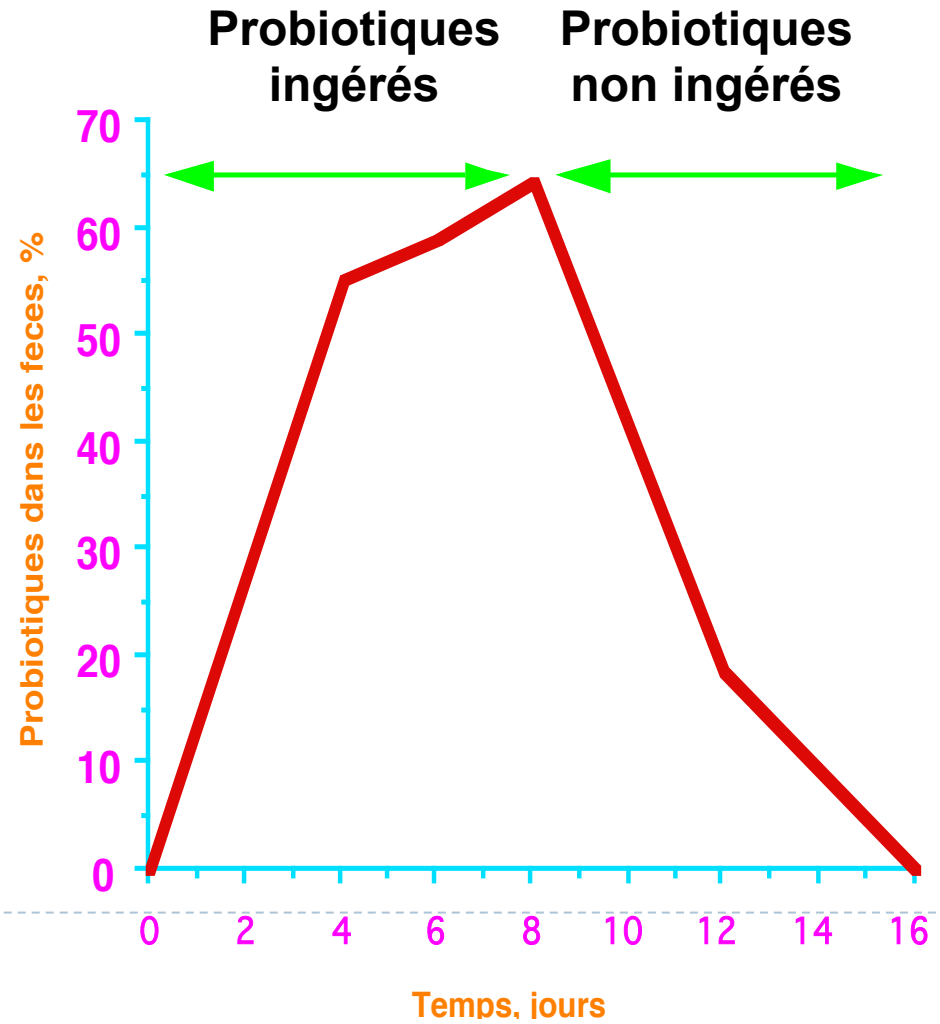


Fig. 2. Recovery (%), expressed as difference between the percentage after and before digestion, of *L. rhamnosus* strains during simulated gastric and gastric plus duodenal digestion. (*black bars* gastric digestion; *white bars* gastric plus duodenal digestion after 1 h; *grey bars* gastric plus duodenal digestion after 2 h).

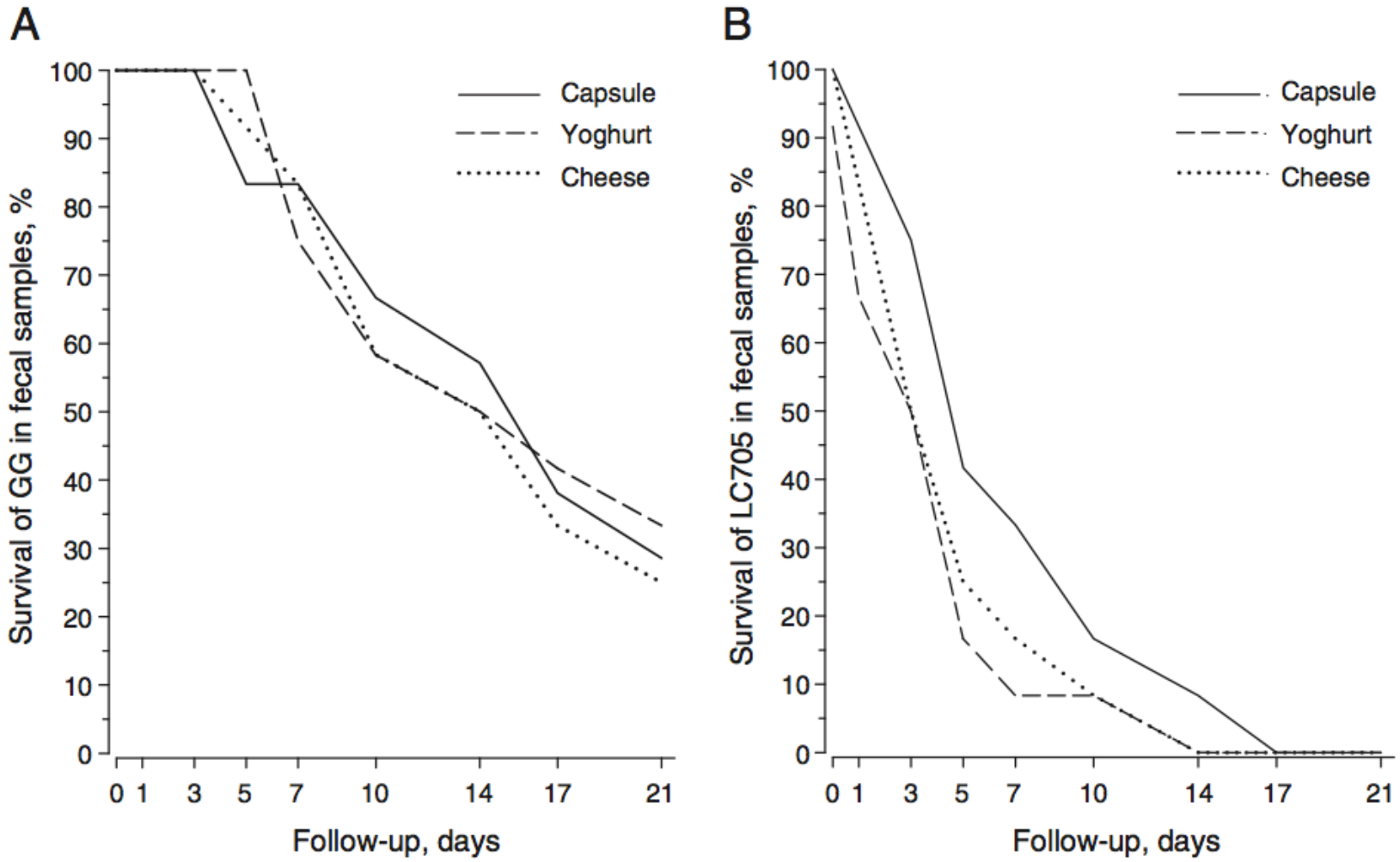
Pitino et al. *Food Microbiol* 2010

Cinétique d'apparition dans les selles des bactéries probiotiques ingérées



Short et al. *Chem Indus* 1998

Survie des probiotiques selon le vecteur



Saxelin et al. *Int J Microbiol* 2010

Nutrition Nice

Confiance? Pas des médicaments…

- Au moins 10^9-10^{10} UFC/j

Commercial probiotic yoghurts assayed in this study by conventional and molecular methods

Product (brand)	Microorganisms declared on the label[a]	CFU/g determined by plate count[b]	Detection by	
			PCR-DGGE	Species-specific PCR
Kyr (Giglio, Reggio Emilia, Italy)	*L. acidophilus*	< 10	+	+
	Bifidobacterium spp.	8×10^7	*B. lactis*	*B. lactis*
Activia (Danone, Milano, Italy)	*B. bifidus*	1.5×10^6	–	–
			B. lactis	*B. lactis*
Biospega (Spega, Vicenza, Italy)	*L. acidophilus*	< 10	–	+
	Bifidobacterium species	4×10^5	*B. lactis*	*B. lactis*
ABC (Sitia YOMO, Milano, Italy)	*L. acidophilus*	< 10	+	+
	Bifidobacterium	1×10^6	*B. lactis*	*B. lactis*
	L. casei	< 10	–	+
Mio (Nestlé)	*B. lactis*	1.3×10^7	+	+
Active-più (Parmalat, Parma, Italy)	*Bifidobacterium*	5.4×10^6	*B. lactis*	*B. lactis*
Teddy (Fattoria Scaldasole®, Latina, Italy)	*Bifidobacterium*	2.5×10^7	*B. lactis*	*B. lactis*

+: detection of positive signal; –: not detected.

Fasoli et al. *Int J Food Microbiol* 2003

Nutrition Nice

Concentration garantie ?

Table 3 Overview of the log number of culturable *Saccharomyces boulardii* cells per g determined by plating at various time points after exposure to 0·1 mol l^{-1} HCl and after storage for 3 months at 40°C and 75% relative humidity

	Log number of *S. boulardii* CFU per g content of the capsule or sachet determined by plating (average ± standard error) (n = 3)						
		After exposure to 0·1 mol l^{-1} HCl (min)					After storage for 3 months (40°C – 75% RH)*
Product	Initially	15	30	60	90	120	
Antedia	8·91 ± 0·03	7·96 ± 0·13†	6·98 ± 0·14†	6·34 ± 0·13†	5·72 ± 0·10†	5·37 ± 0·08†	<2·19
Boulardi-Sanifort	10·05 ± 0·10	8·19 ± 0·15†	7·22 ± 0·19†	5·84 ± 0·14†	4·67 ± 0·12†	3·68 ± 0·39‡	<2·16
Diaclo	9·08 ± 0·15	7·56 ± 0·22†	6·50 ± 0·13†	5·94 ± 0·14†	5·45 ± 0·17	5·05 ± 0·13	<2·19
Enteriphar	6·66 ± 0·08	5·23 ± 0·15†	5·04 ± 0·11	4·56 ± 0·31	3·90 ± 0·38	3·39 ± 0·17	<1·86
Enterol capsules	9·97 ± 0·04	9·55 ± 0·06†	9·03 ± 0·09†	8·62 ± 0·02†	8·25 ± 0·05†	8·07 ± 0·08	<2·15
Enterol sachets	9·64 ± 0·05	9·06 ± 0·03†	8·63 ± 0·09†	7·99 ± 0·23	7·29 ± 0·25	6·59 ± 0·28	<1·72
Ercéflora Supra	8·86 ± 0·05	–§	–§	6·55 ± 0·15†	6·24 ± 0·19	5·95 ± 0·17	<2·00
GiSol	8·17 ± 0·04	<2·82*,†	<2·82*,†	<2·82*,†	<2·82*	<2·82*	<2·07
Imutis	9·07 ± 0·03	–§	–§	5·88 ± 0·38†	4·72 ± 0·54	4·23 ± 0·70	<1·99
Omniflora Akut	8·82 ± 0·06	5·18 ± 0·11†	4·55 ± 0·15†	4·16 ± 0·03	3·66 ± 0·12†	3·45 ± 0·11	<2·19
Optibac	5·80 ± 0·03	4·79 ± 0·55	4·82 ± 0·27	4·46 ± 0·27	4·23 ± 0·34	3·95 ± 0·35	<2·05
Sacchiflora	9·40 ± 0·04	5·07 ± 0·14†	3·82 ± 0·23†	3·17 ± 0·29¶	3·14 ± 0·27¶	3·03 ± 0·17¶	<2·13
S. boulardii	8·77 ± 0·05	7·98 ± 0·02†	7·47 ± 0·09†	7·06 ± 0·03†	6·66 ± 0·08†	6·18 ± 0·10†	<1·92
Ultralevure	9·70 ± 0·02	8·52 ± 0·08†	7·79 ± 0·20†	7·51 ± 0·16	7·26 ± 0·20	7·10 + 0·14	<2·43
Wapiti darmbalans	9·07 ± 0·15	6·25 ± 0·14†	5·56 ± 0·10†	5·10 ± 0·27	4·76 ± 0·40	4·51 ± 0·40	<2·14

Vanhee et al. *J Appl Microbiol* 2010

Nutrition Nice

Probiotiques et pathologie digestive

- Diarrhée infectieuse
- Diarrhée associée aux antibiotiques
- Diarrhée du voyageur
- Diarrhée en nutrition entérale
- MICI
- Syndrome de l'intestin irritable
- Intolérance au lactose
- Toxicité des AINS, de la radiothérapie
- Infection à *Helicobacter pylori*
- Pancréatite aiguë
- Encéphalopathie hépatique

Probiotiques et pathologies extra-digestives

- Allergie et atopie
- Infections respiratoires, gynécologiques
- Fonction pulmonaire chez l'enfant asthmatique
- Accouchement prématuré
- Nombre de lymphocytes CD4 dans le SIDA
- Troubles de l'état nutritionnel

Prévention de la diarrhée aiguë

- Diarrhée aiguë :
  - DAA
  - Diarrhée du voyageur
  - Autres
- 4 844 malades :
  - 6 mois - 71 ans
  - *S. boulardii* (5)
  - *L. rhamnosus* GG (10)
  - *L. acidophilus* + *L. bulgaricus* (7)

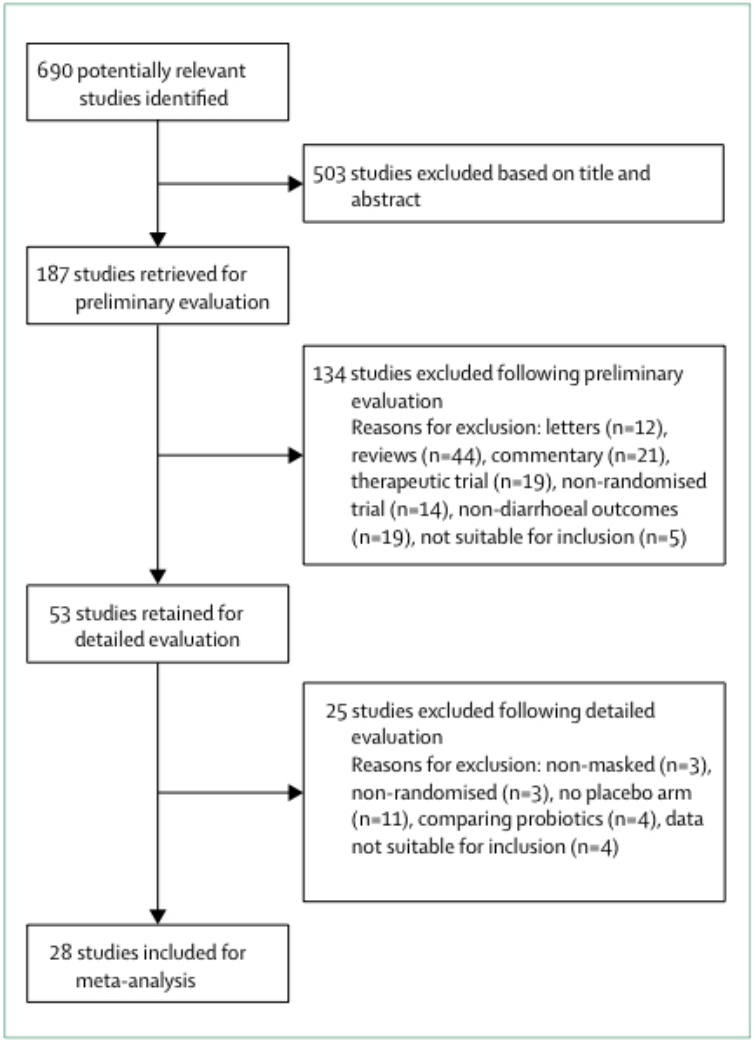

690 potentially relevant studies identified
503 studies excluded based on title and abstract
187 studies retrieved for preliminary evaluation
134 studies excluded following preliminary evaluation
Reasons for exclusion: letters (n=12), reviews (n=44), commentary (n=21), therapeutic trial (n=19), non-randomised trial (n=14), non-diarrhoeal outcomes (n=19), not suitable for inclusion (n=5)
53 studies retained for detailed evaluation
25 studies excluded following detailed evaluation
Reasons for exclusion: non-masked (n=3), non-randomised (n=3), no placebo arm (n=11), comparing probiotics (n=4), data not suitable for inclusion (n=4)
28 studies included for meta-analysis

Figure 1: **Trial flow for masked, randomised, placebo-controlled trials**

Sazawal et al. *Lancet Infect Dis* 2006

	Number of trials	Effect size		Heterogeneity test
		Risk ratio	95% CI	I^2 (95% CI)
Overall effect	34	0·65	0·55–0·78*†	63% (52–75)
Types of diarrhoea				
Antibiotic-associated diarrhoea	19	0·48	0·35–0·65*†	53% (40–68)
Travellers' diarrhoea	6	0·92	0·80–1·06	0% (0–1)‡
Others	9	0·66	0·47–0·92*†	72% (51–100)
Age group				
Children	12	0·43	0·29–0·65*†	80% (61–100)
Adult	21	0·74	0·59–0·94*	42% (32–54)
Probiotic strain				
Saccharomyces boulardii	5	0·48	0·24–0·96*	58% (35–95)
Lactobacillus rhamnosus GG	10	0·72	0·57–0·93*†	66% (48–93)
Lactobacillus acidophilus plus *Lactobacillus bulgaricus*	7	0·70	0·36–1·33*	78% (54–100)
Other single strain	6	0·83	0·62–1·09*	17% (12–26)
Other combination of strains	6	0·48	0·34–0·67	0% (0–5)
Formulation				
Capsule, tablet, powder, or granules (C/T/P/G)	25	0·66	0·52–0·83*†	59% (48–74)
Pre-mixed with a food vehicle (PFV)	9	0·57	0·41–0·81*	72% (51–100)
Formulation and age group				
C/T/P/G in children	7	0·35	0·18–0·68*	73% (50–100)
PFV in children	5	0·54	0·31–0·94*	80% (52–100)
C/T/P/G in adults	17	0·80	0·61–1·04*	44% (33–58)
PFV in adults	4	0·62	0·45–0·86	0% (0–2)
Assigned quality score				
≤4	21	0·74	0·61–0·91*	40% (31–52)
>4	13	0·52	0·36–0·74*	78% (60–100)

*χ^2 test of heterogeneity: p<0·05. †Publication bias: p<0·05. ‡Upper limit of 95% confidence interval rounded off to 1.

Table 2: **Results of the overall and subgroup analyses**

Traitement de la diarrhée aiguë infectieuse

- 23 études, 1917 participants
- Guérison de la diarrhée plus fréquente sous probiotiques à 3 jours (RR : 0,67 ; $IC_{95\ \%}$: 0,55-0,77) et à 4 jours (RR : 0,36 ; $IC_{95\ \%}$: 0,30-0,44), avec une réduction de la durée de la diarrhée de 29,20 heures ($IC_{95\ \%}$: 25,14-33,25)

- *Lactobacillus casei*
- *Lactobacillus rhamnosus* GG
- *Lactobacillus reuteri*
- *Enterococcus faecium* SF68

Allen et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2004

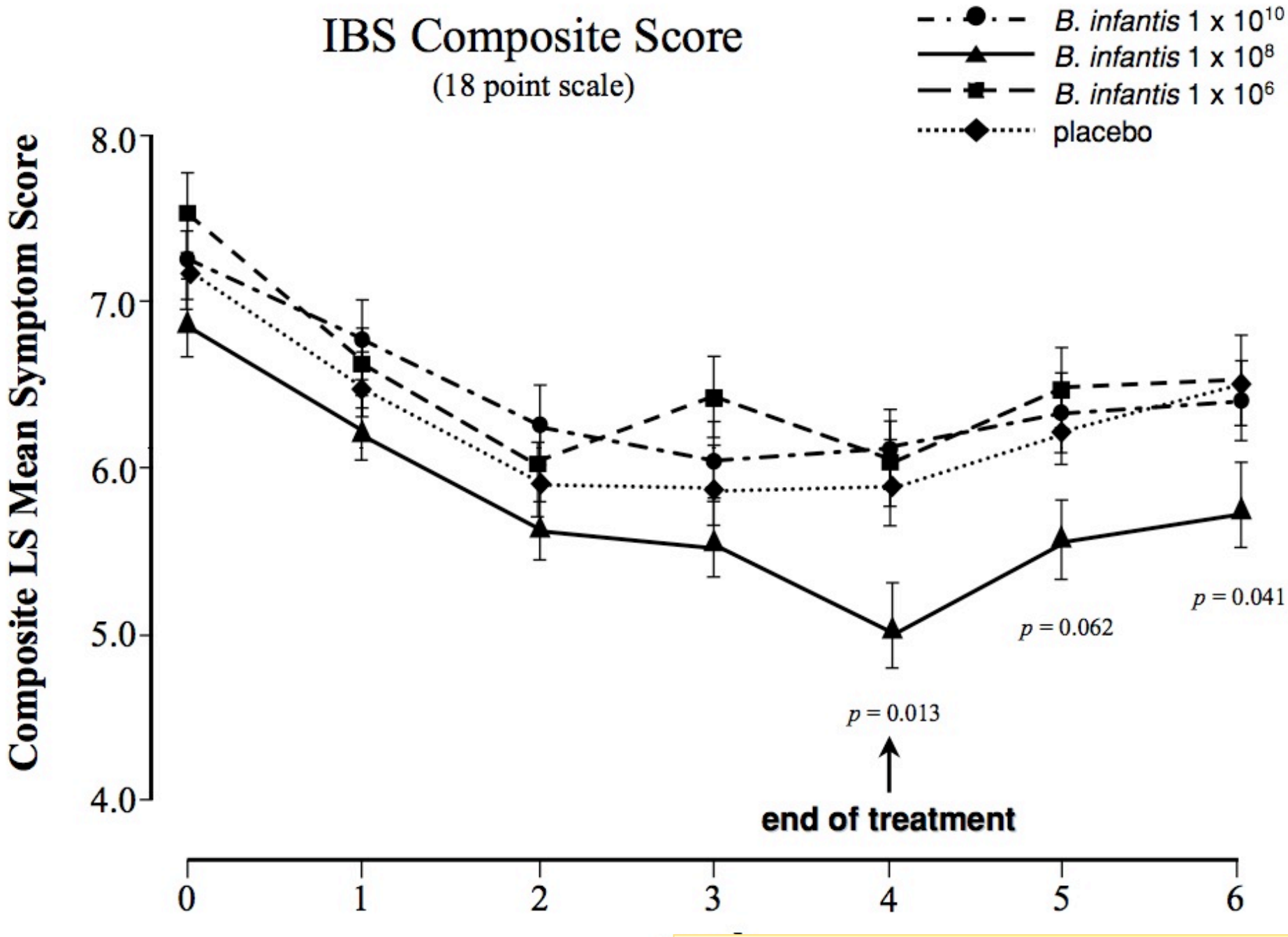
Syndrome de l'intestin irritable

- 14 études randomisées contrôlées
- 1 274 patients inclus
- 6 à 78 ans

"I'm afraid that your irritable bowel syndrome has progressed. You now have furious and vindictive bowel syndrome."

Hoveyda et al. *BMC Gastroenterology* 2009

First author	Number of participants (age range)l	Diagnostic criteria	Probiotics*	Measured outcomes included:	Length of treatment
Guyonnet, 2007, France	274 (20–65)	Rome II Constipation-Predominant IBS	Activia Danone, **Combination** containing Bifidobacterium. animalis DN 1730101(1.25 × 10^{10} cfu per pot) together with S. thermophilus and L. bulgaricus 1.2 × 10^{9} cfu per pot	Health related quality of life Bloating, abdominal pain, global digestive symptom	6 weeks
Gawronska A, 2007, Poland	37 (6–16)	Rome II	LGG (Lactobacillus rhamnosus GG) 3 × 10^{9} cfu, twice daily,	Self reported abdominal pain	4 weeks
Whorwell PJ, 2006, UK	362 (19–69) All female	Rome II	3 different strengths treatments Bifidobacterium (B.) infantis 35624 × 10^{6} live bacterial cells B. infantis 35624 × 10^{8} live bacterial cells B. infantis 35624 × 10^{10} live bacterial cells Once daily capsule	Global assessment (SGA) of IBS symptoms Abdominal pain/discomfort, Bloating/distension, passage of gas	4 weeks
Bausserman M, 2005, USA	64 (6–20)	Rome II	lactobacillus GG 10^{10} and Inulin was also present both in treatment and in placebo one capsule twice a day	Changes in abdominal pain severity	6 weeks
Niv, 2005, Israel	54 (19–70)	Rome II	1 × 10^{8} cfu of Lactobacillus reuteri ATCC 55730, four tablets to be taken for seven days, followed by a dose of 2 tablets per day until close of the study	abdominal pain, quality of life	6 months
Kajander K, 2005, Finland	103 (21–65)	Rome I and Rome II	**Combination** Lactobacillusrhamnosus GG, Lactobacillus rhamnosus LC 705, Bifidobacterium breve Bb 99 and Propionibacterium freudenreichii ssp. Shemanii JS 8–9 × 10^{9}	Abdominal pain, distension, flatulence, borborygmi	6 months
Kim HJ, Vazquez Roque M, 2005, USA	48 (21–75)	Rome II	VSL # 3 mixture of bacteria **combination** twice daily (450 billion viable lyophilized bacteria) One packet twice a day	Abdominal bloating, flatulence, abdominal pain	8 weeks
O'Mahony L, 2005, Ireland	80 (18–73)l	Rome II	Either B infantis 35624 Or L. salivarlus UCC 4331 each delivered in a dose of 1 × 10^{10} Once Daily	Abdominal pain or discomfort, bloating or distension and bowel movement difficulty Quality of life assessment using an IBS specific questionnaire	8 weeks
Saggioro A, 2004, Italy	Unclear (6–64)	Rome II	**Combination** L. plantarum LP01 plus one strain of B. breve BR0 5 × 10^{10} cfu/ml once a day **Combination** Strain of L. plantarum LP01 plus a strain of L. acidophilus LA02 one strain of B. breve BR0 5 × 10^{9} cfu/ml once a day	Pain score at different locations in RLQ and LLQ of the abdomen Overall symptom score	4 weeks
Kim HJ, Camilleri M, 2003, USA	25 (19–70)	Rome II Diarrhea predominant symptom	**Combination** VSL # 3 mixture of bacteria One packet twice a day	abdominal pain, bloating, flatulence	8 weeks
Niedzielin K, 2001, Poland	40 (27–63)	Manning	Lactobacillus plantarum 299V 5 × 10^{7} CFU/ml twice a day	improvement in pain and flatulence	4 weeks
Nobaek S, 2000, Sweden	60 (21–78)	Rome	400 ml/day of rose hip drink syrup containing 5 × 10^{7} cfu/ml of L. plantarum DSM 9843 (strain 299V) and 0.009 g/ml oat flour	Overall GI function abdominal pain, flatulence, defecation	4 weeks
O'Sullivan MA, 2000, Ireland	24 (24–60)	Rome	Lactobacillus GG 1 × 10^{10} cfu/day two tablets twice a day	Abdominal bloating, pain, bowel frequency	20 week
Gade, 1989, Denmark	54 (16–60)	constipation and or diarrheoa, abdominal pain, meteorism, borborygmus and flatulence	Paraghurt (freeze dried culture of Streptococcus faecium) 4 tablets morning and evening	abdominal pain, meteorism, borborygmus, flatulence	4 weeks



Whorwell et al. *Am J Gastroenterol* 2006

Probiotiques et SII : méta-analyse

Probiotics vs placebo for the irritable bowel syndrome (IBS) in adults*

Outcomes	Number of trials (*n*)	Weighted event rates		RRR (95% CI)†	NNT (CI)†
		Probiotics	Placebo		
Persistence of symptoms	10 (918)	46%	69%	29% (12 to 43)	5 (3 to 13)
				SMD (95% CI)	
IBS symptoms	15 (1351)			–0.34 (–0.60 to –0.07)	
Abdominal pain	10 (834)			–0.51 (–0.91 to –0.09)	
Bloating	8 (682)			–0.54 (–1.10 to 0.02)	
Flatulence	6 (566)			–0.22 (–0.42 to –0.01)	
Urgency	3 (394)			–0.08 (–0.3 to 0.14)	

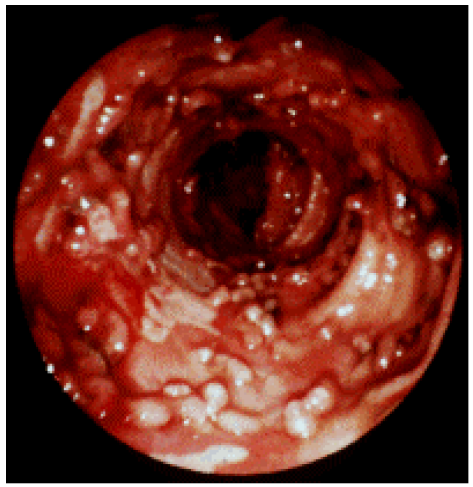
**SMD = standardized mean difference; other abbreviations defined in Glossary. Probiotic event rate, RRR, NNT, and CI calculated from data in article using a random-effects model.*

†Significant heterogeneity I^2 = 68%. Possible publication bias (Egger test –2.97, CI –5.54 to –0.41)

Moayyedi et al. *Ann Intern Med* 2010

Probiotiques et MICI : essais chez l'Homme

- Essais ouverts
- Plusieurs essais randomisés contrôlés
  - *Escherichia coli* strain Nissle 1917
    - prévention de rechute RCH (3)
    - prévention de rechute MC
  - *Saccharomyces boulardii*
    - diarrhée de MC
    - prévention de rechute MC
  - VSL#3
    - pochite chronique refractaire
    - prévention de rechute pochite
    - prévention de rechute post-op. de MC
    - co-traitement des poussées modérées de RCH
  - *Lactobacillus acidophilus johnsonii* LA1
    - Pas de prévention de rechute de MC
  - *Lactobacillus casei defensis*
    - Pas de prévention de rechute de MC

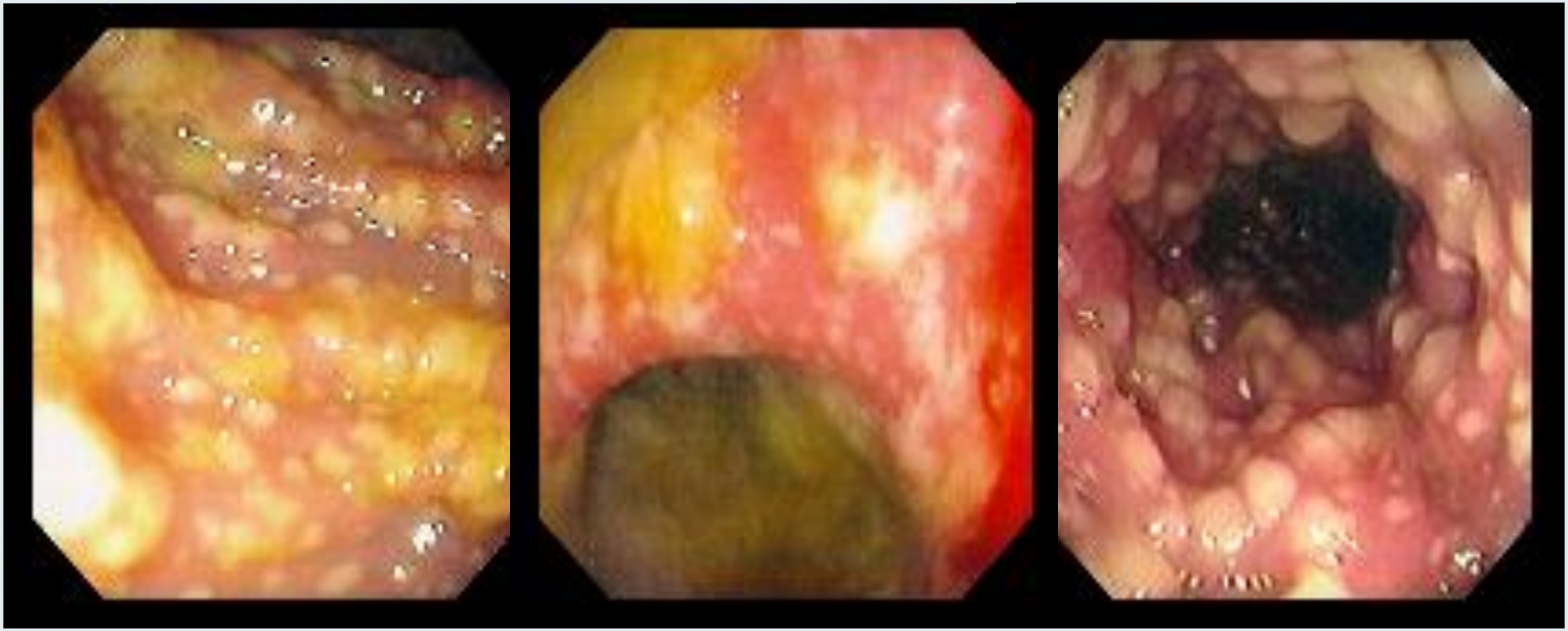


Diarrhée liée aux antibiotiques

- Fréquente (5 à 20 %)
- Mécanismes physiopathologiques
  - *Diminution des capacités de fermentation de la flore digestive*
  - *Emergence de bactéries pathogènes par diminution de l'effet de barrière*
  - *Clostridium difficile, Klebsiella oxytoca, etc.*

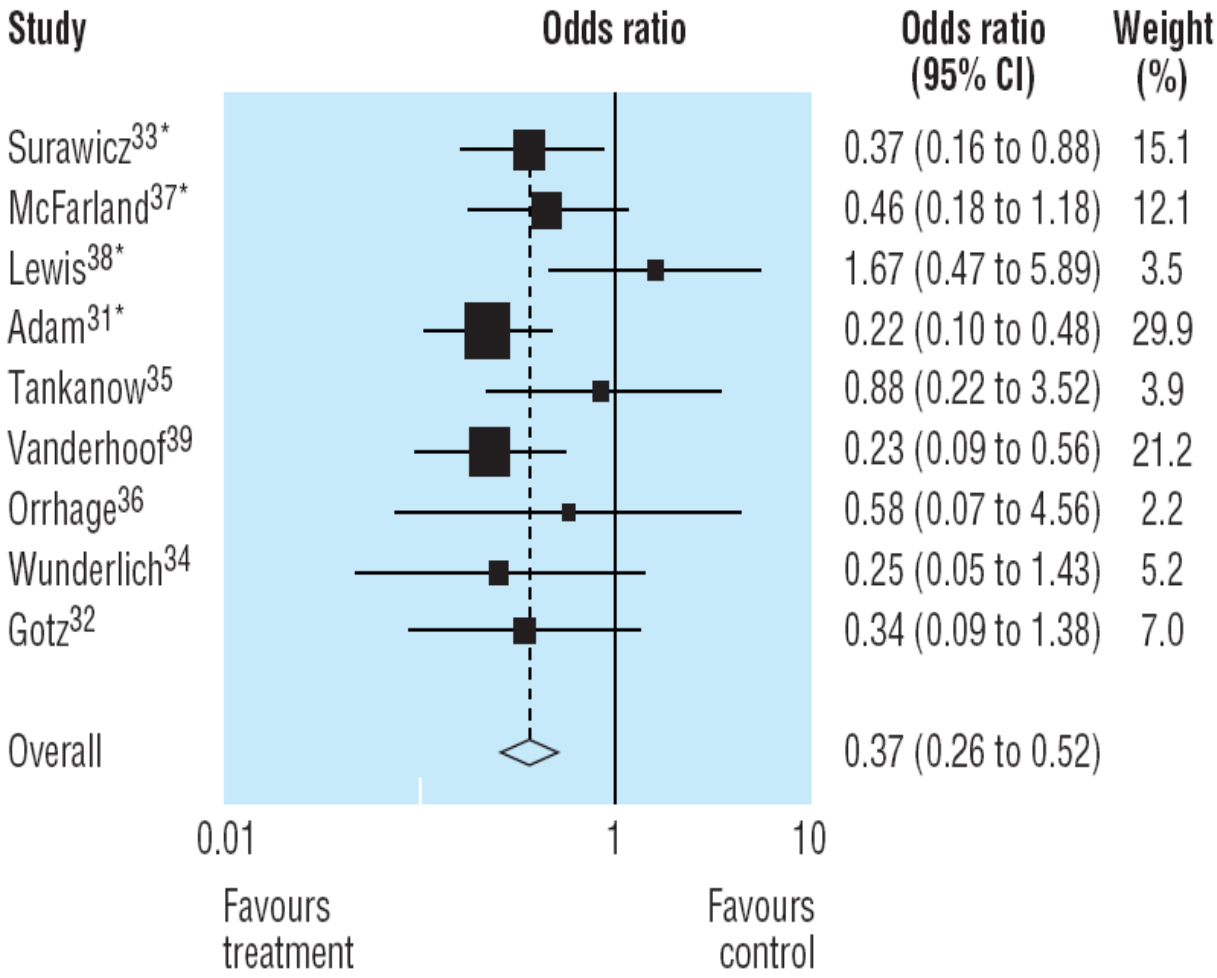
Nutrition Nice

Colite pseudomembraneuse



Nutrition Nice

Diarrhée aux antibiotiques



D'Souza et al. *Br Med J* 2002

Nutrition Nice

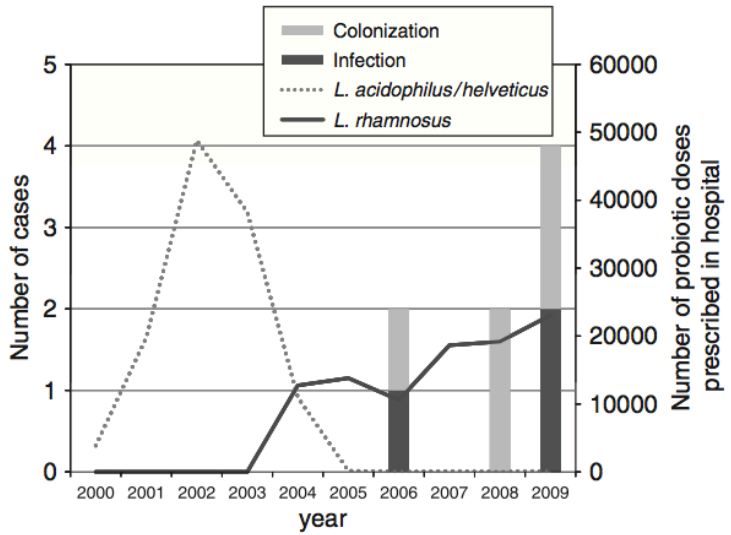
Prévention des infections post-opératoires

Auteur	Année	Condition	Probiotique-Synbiotique	Infections sous probiotiques(%)	Infections sous placebo (%)	P
Rayes	2002	Greffe de foie	*L. plantarum* 299 + fibre d'avoine	4/31 (13)	11/32 (34)	0,017
Rayes	2005	Greffe de foie	*Synbiotic 2000®*	1/33 (3)	17/33 (51)	0,001
Rayes	2007	DPC	idem	5/40 (12)	16/40 (40)	0,005
Han	2009	Chirurgie digestive	idem	1/15 (7)	3/15 (20)	< 0,05
Sugawara	2006	Chirurgie biliaire	*L. casei Shirota, B. breve Yakult* + galactooligosaccharides	5/41 (12)	12/40 (30)	< 0,05
Rayes	2002	Chirurgie digestive	*L. plantarum* 299 + oat fiber	3/31 (10)	3/32 (10)	NS
McNaught	2002	Chirurgie digestive	*L. plantarum* 299	7/64 (11)	10/65 (15)	NS
Anderson	2004	Chirurgie digestive	*L. acidophilus* La5, *B. lactis* Bb-12, *S. thermophilus*, *L. bulgaricus* + FOS	23/72 (32)	20/65 (31)	NS
Jain	2004	Chirurgie digestive	*L. acidophilus* La5, *B. lactis* Bb-12, *S. thermophilus*, *L. bulgaricus* + FOS	33/45 (73)	26/45 (58)	NS

± nutrition entérale, fibres

Sécurité

- Fongémies à *Saccharomyces boulardii*
  - Catheter central
- Abcès hépatique à *Lactobacillus rhamnosus GG*
- Endocardites à *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei* (0,05-0,4 %)



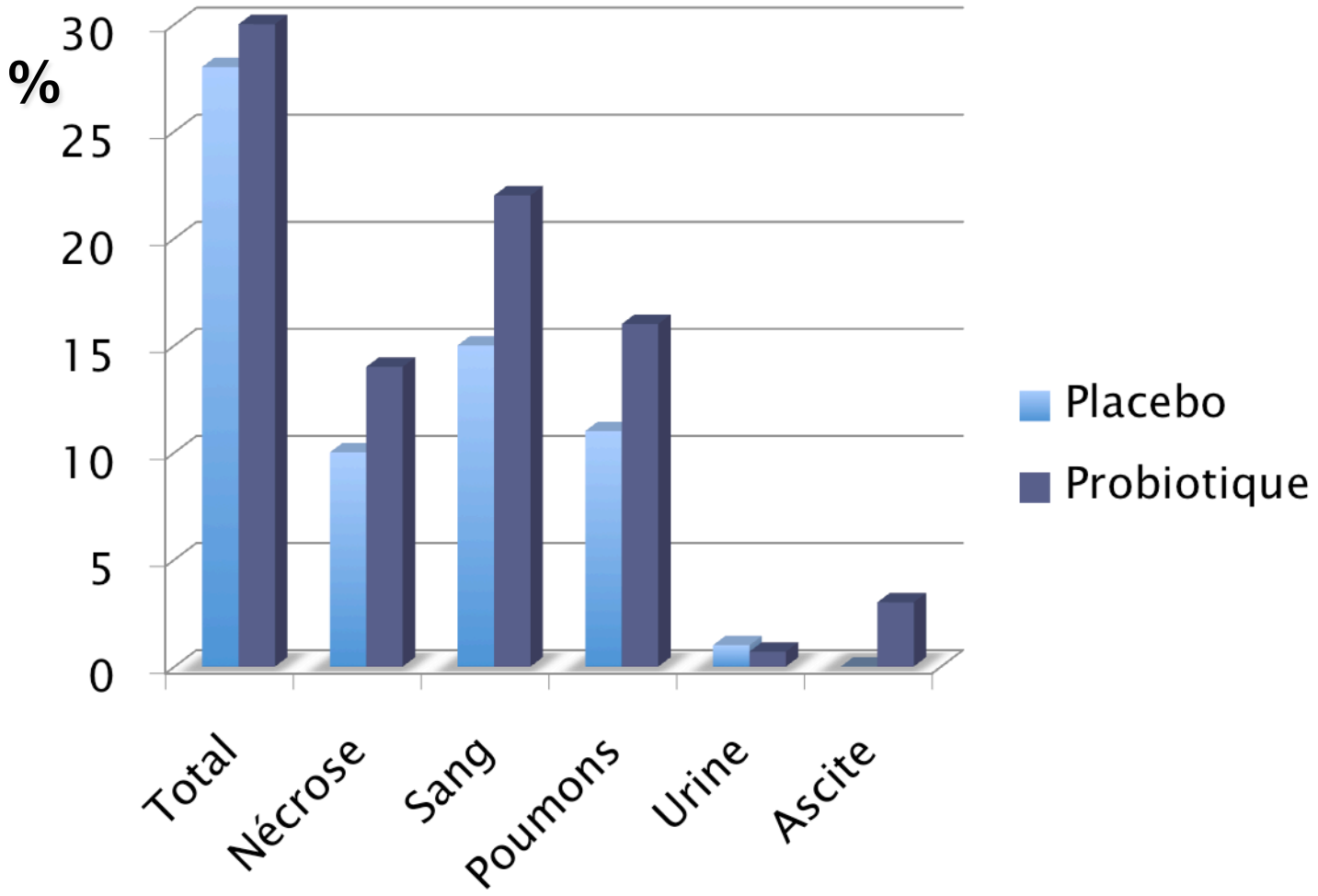
Luong et al. *Transplant Infectious Disease* 2010

Synbiotiques et pancréatite aiguë sévère

- Ecologic 641 : log10 bactéries
  - *Lactobacillus acidophilus*
  - *Lactobacillus casei*
  - *Lactobacillus salivarius*
  - *Lactococcus lactis*
  - *Bifidobacterium bifidum*
  - *Bifidobacterium lactis*
  - Amidon de maïs + maltodextrines

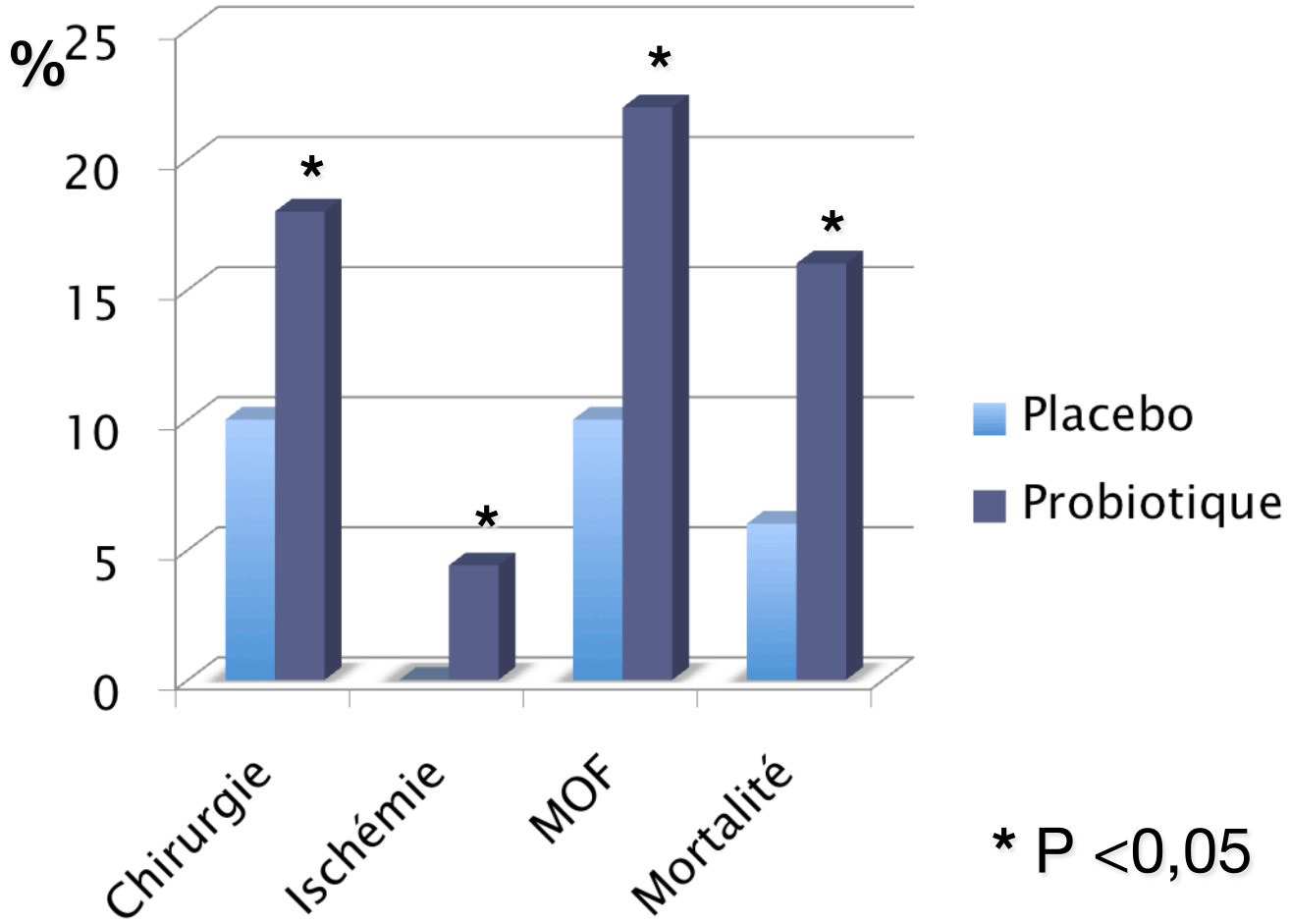
Besselink et al. *Lancet* 2008

Critère de jugement principal : infections



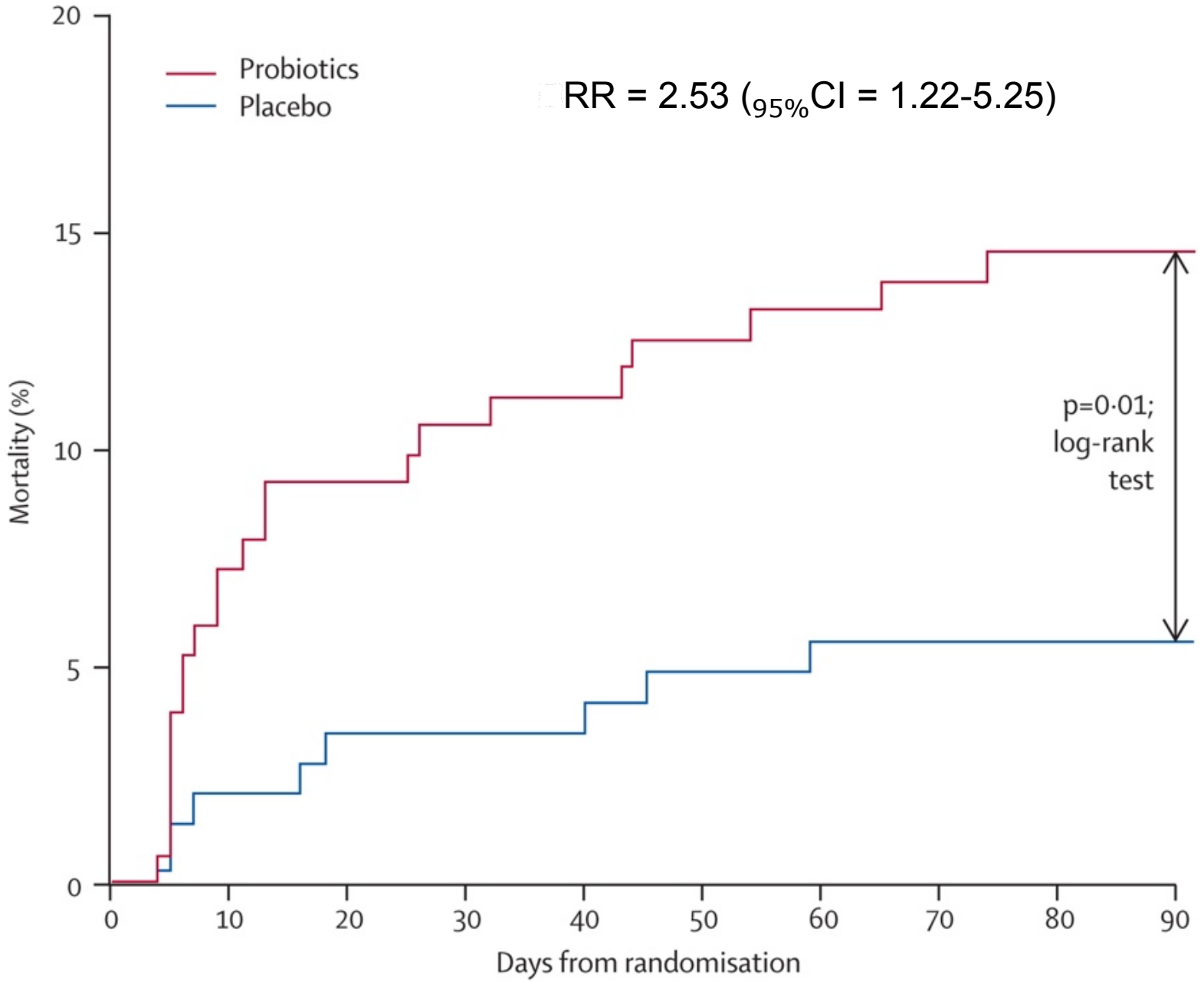
Besselink et al. *Lancet* 2008

Critères de jugement secondaires



* P <0,05

Besselink et al. *Lancet* 2008



Numbers still at risk

Probiotics	152	141	138	136	135	133	132	131	130	130
Placebo	144	141	139	139	138	137	136	136	136	136

Nutrition Nice

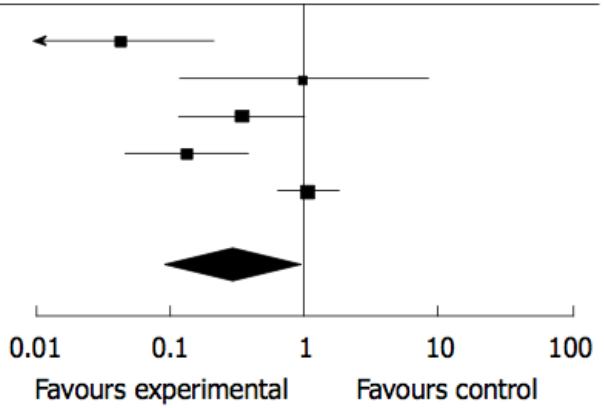
Au total… infections

A

Study or subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight (%)	Odds ratio M-H, random, 95% CI
Oláh, 2002	5	22	20	23	17.9	0.04 (0.01, 0.21)
Karakan, 2007	2	15	2	15	14.5	1.00 (0.12, 8.21)
Oláh, 2007	9	33	15	29	21.4	0.35 (0.12, 1.01)
Qin, 2008	11	36	29	38	21.6	0.14 (0.05, 0.38)
Besselink, 2008	46	152	41	144	24.6	1.09 (0.66, 1.80)
Toatal (95% CI)		258		249	100.0	0.30 (0.09, 1.02)
Toatal events	73		107			

Heterogeneity: Tau^2 = 1.49, χ^2 = 25.18, df = 4 (P < 0.0001), I^2 = 84%

Test for overall effect: Z = 1.93 (P = 0.05)



Zhang et al. *World J Gastroenterol* 2010

Nutrition Nice

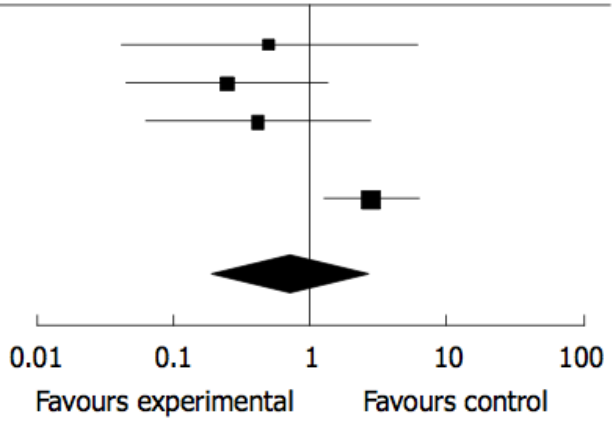
Malgré tout… mortalité

E

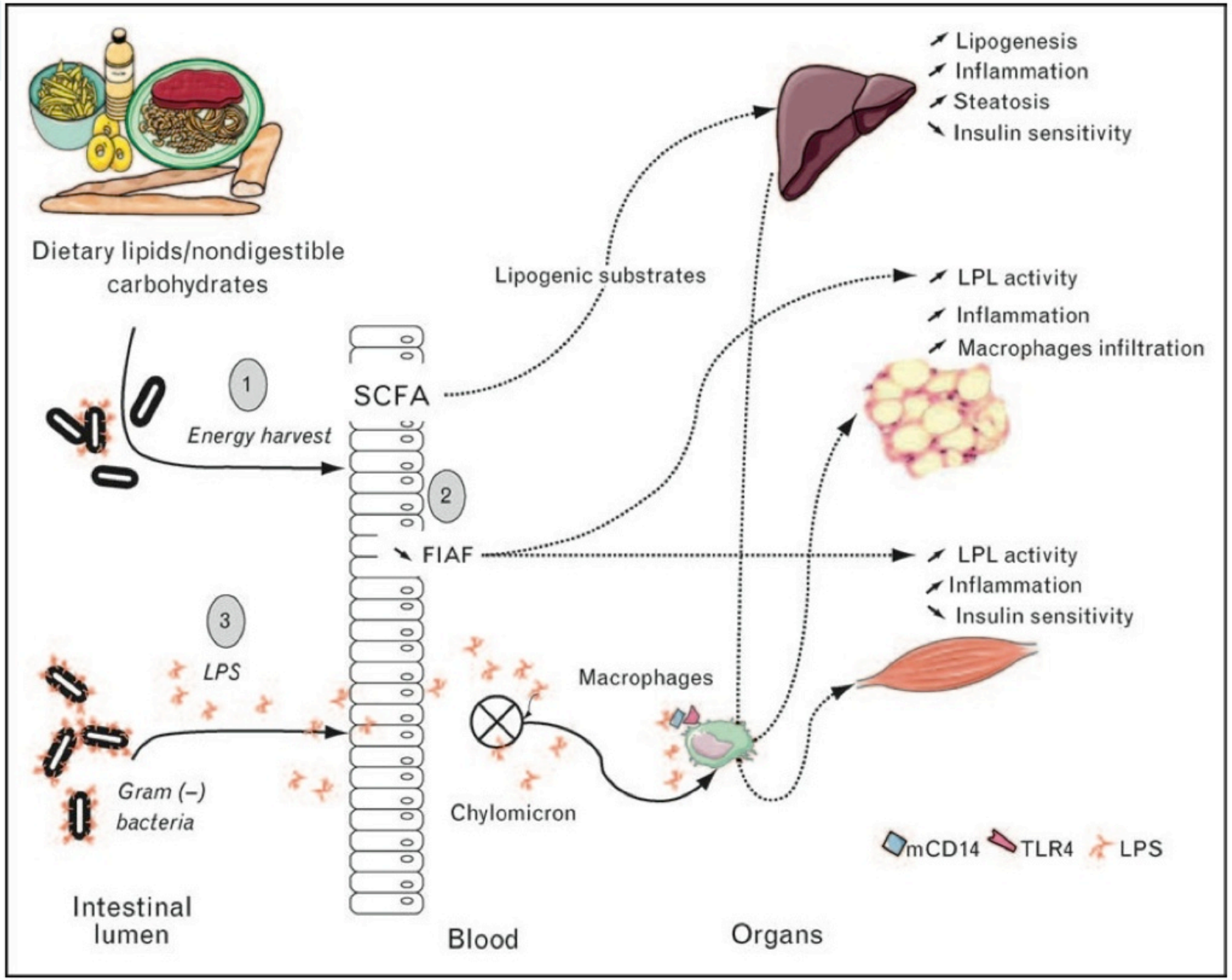
Study or subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight (%)	Odds ratio M-H, random, 95% CI
Oláh, 2002	1	22	2	23	17.6	0.50 (0.04, 5.94)
Oláh, 2007	2	33	6	29	24.9	0.25 (0.05, 1.34)
Karakan, 2007	2	15	4	15	22.9	0.42 (0.06, 2.77)
Qin, 2008	0	36	0	38		Not estimate
Besselink, 2008	24	152	9	144	34.6	2.81 (1.26, 6.28)
Toatal (95% CI)		258		249	100.0	0.73 (0.18, 2.98)
Toatal events	29		21			

Heterogeneity: $Tau^2 = 1.31$, $\chi^2 = 9.17$, $df = 3$ ($P = 0.03$), $I^2 = 67\%$

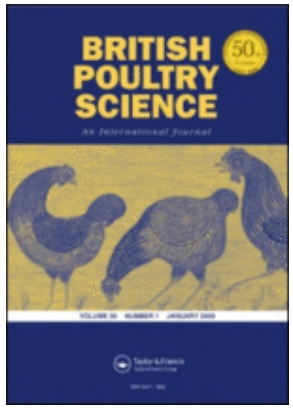
Test for overall effect: $Z = 0.43$ ($P = 0.66$)



Zhang et al. *World J Gastroenterol* 2010

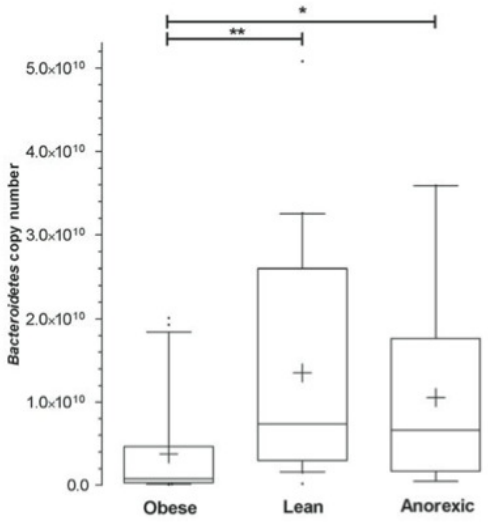


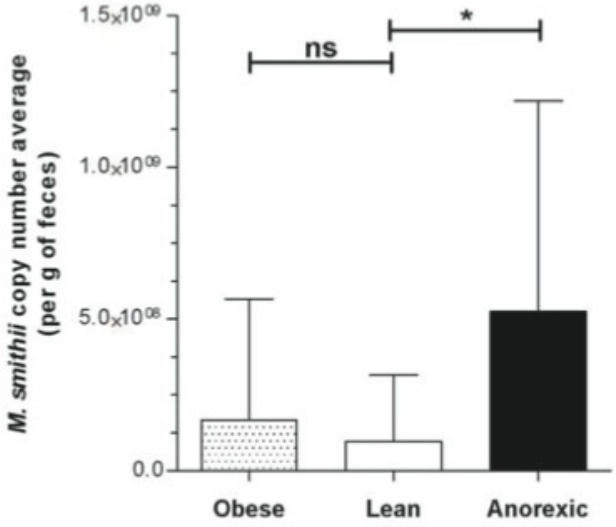
Cani et Delzenne *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007



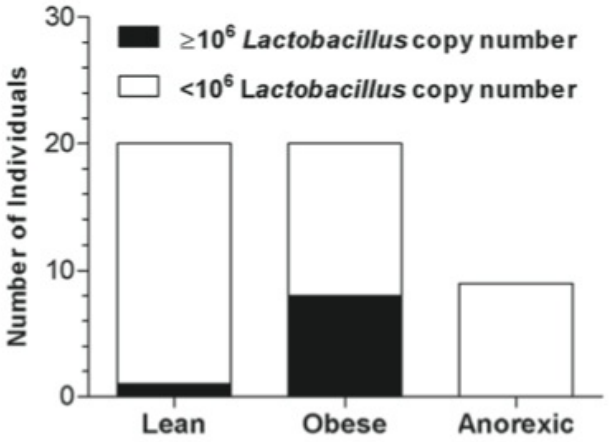
Khan et al. *Br Poult Sci* 2007

Microbiote humain selon état nutritionnel





20 20 9



Armougom *et al.* PLoS ONE 2009

Pas toutes les bactéries lactiques…

Culture

	Obese (n = 68)	*Controls (n = 44)*	*P-value*[a]
L. paracasei	10 (14.7%)	17 (38.6%)	0.004
L. plantarum	0 (0%)	8 (18.2%)	0.0004
L. reuteri	6 (8.8%)	1 (2.3%)	0.16
L. rhamnosus	3 (4.4%)	4 (9.1%)	0.27
L. ruminis	3 (4.4%)	4 (9.1%)	0.27
L. salivarius	5 (7.4%)	2 (4.5%)	0.43

qPCR

	Obese (n = 64)	*Controls (n = 43)*	P
Presence of targeted taxa[a]			
L. acidophilus	0 (0%)	0 (0%)	—
L. casei/paracasei	24 (37.5%)	24 (55.8%)	0.047
L. fermentum	11 (17.2%)	9 (20.9%)	0.40
L. gasseri	21 (32.8%)	9 (20.9%)	0.13
L. plantarum	14 (21.9%)	12 (27.9%)	0.31
L. reuteri	16 (25.0%)	4 (9.3%)	0.03
L. rhamnosus	11 (17.2%)	9 (20.9%)	0.40
Lactococcus lactis	55 (85.9%)	34 (79.1%)	0.25
Bifidobacterium animalis	1 (1.6%)	7 (16.3%)	0.007

Million *et al.* Int J Obes Relat Metab Disord 2011

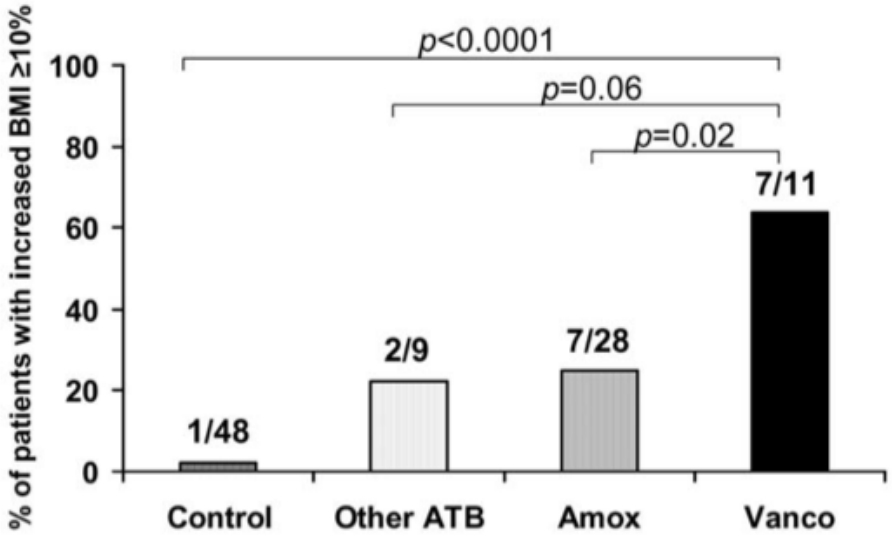
Antibiothérapie de 4-6 semaines

- Etude rétrospective de 48 patients hospitalisés pour endocardite et 48 contrôles
- Antibiothérapie IV par : amoxicilline/gentamycine, vancomycine/gentamycine, autres.
- Evolution de l'IMC entre M-1 et M+12
  - Groupe contrôle
    - M-1 : 23,4 ± 4
    - M+12 : -0,2 ± 0,2 (p=0,38) 0 obèses
  - Groupe antibiotiques
    - M-1 : 25,3 ± 5
    - M+12 : +1,1 ± 0,5 (p=0,02) 5 obèses

Thuny *et al.* PLoS ONE 2010

Antibiothérapie de 4-6 semaines

- Gain d'IMC ≥ 10 % influencé seulement par le traitement par vancomycine + gentamycine : OR = 6,7 ($IC_{95\ \%}$ = 3,7-33,0 ; p=0,02)



- Rôle des lactobacilles ??

Thuny *et al.* PLoS ONE 2010

Une meilleure efficacité de la renutrition ?

- 24 patients > 70 ans
- Nutrition entérale exclusive
- 2 régimes isoE et isoN (900 kcal/j)
- NE de 12 semaines
  - *L. johnsonii* La1
  - Rien

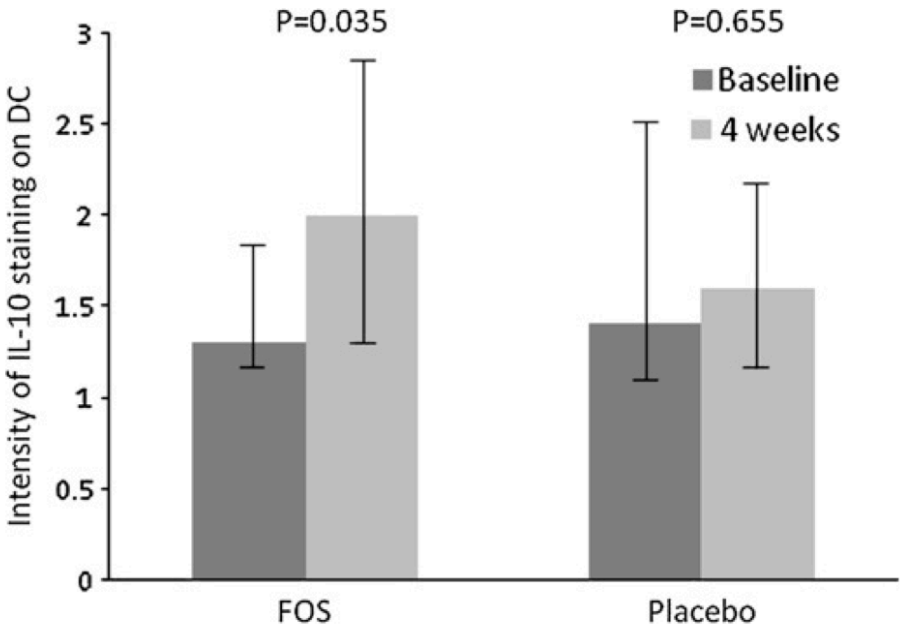
- Dans le groupe LC1 :
  - Plus grande élévation de l'albuminémie (34,3 ± 3,2 à 35,8 ± 2,5 vs. 33,9 ± 3,6 à 35,0 ± 3,2 g/L) (P<0,01)
  - Moins de jours avec infections
- Pas de différence du microbiote

Fukushima *et al.* Br J Nutr 2007

MICI et FOS

- 103 patients avec MC active (CDAI = 285)
- Randomisation entre :
  - 15 g de FOS par jour
  - Placebo
- Durée 4 semaines
- Sorties d'étude :
  - FOS : 26 %
  - Placebo : 8 % (p=0,002)
- Réponse/Rémission :
  - FOS : 22 %/11 %
  - Placebo : 39 %/20 %
  - (p=0,07/0,2)

- Pas d'augmentation de la concentration fécale de bifidobactéries et *F. prau.*



Benjamin *et al.* Gut 2011

Nutrition Nice

Conclusions

- Utilisation en devenir (déremboursement de nombreux médicaments)
- Intérêts prouvés
  - Prévention diarrhée aiguë, pochite, diarrhée en NE
- Intérêt potentiel
  - SII, infections hospitalières, malnutrition
- Souche, quantité et vecteur permettront de distinguer les mythes des réalités